

Раздел I ПРИНЦИПЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ

Логика, которая может дать достоверность,
есть орудие доказательства.

А.Пуанкаре

Глава 1 ФОРМАЛЬНО-ЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ

Модели в качестве средства познания стали употребляться уже на заре развития науки. Вместе с тем общая теория моделирования начала создаваться лишь с 60-х годов XX века. Употребление научных умозаключений в виде силлогизмов зачастую достаточно для определения их роли и места в системе строго определенных рамок. Оно дает возможность псевдологического использования термина «модель» в различных смыслах, и наоборот, часто имеет место применение различных слов для обозначения, по сути дела, одного и того же содержания.

Разнообразие значений термина «модель» в современных биомедицинских науках бросается в глаза. Возникает сомнение, а можно ли говорить о моделях и моделировании вообще или только о моделях и моделировании в определенных разделах биологии и медицины. Исторически сложилось так, что в решении многих проблем биологии и медицины решающую роль играют экспериментальные исследования на животных, позволяющие моделировать необходимые состояния, изучать динамику патологического процесса, метаболические сдвиги, динамику и кинетику лекарств. Термин «животные модели» прочно утвердился в арсенале исследователей в 30-х годах прошлого столетия. Boldessarins R.J. и Fisher J.E. дали определение модели как «экспериментального компромисса, где простая экспериментальная система используется для понимания гораздо более сложной» [76].

Пока нет единства мнений по поводу употребления термина «модель», авторы, говоря о моделях, обычно определяют тот смысл, в котором они употребляют этот термин [85, 372, 379, 463, 514, 596]. Это тем более важно в том случае, когда речь идет о биомоделировании вообще, безотносительно к той или иной области биологии, медицины, фармакологии, физиологии и т.д. Например, существуют так называемые *демонстративные модели*, применяемые в обучении. Они имеют много общего с мысленным экспериментом, но не с моделью. Неудачным применением термина «модель» является использование его как синонима теории, когда имеется в виду даже не изоморфизм разных теорий, не то обстоятельство, что данная теория обладает одной и той же или сходной логической структурой с другой теорией, а лишь некоторые особенности теории [16, 203, 513, 609]. Еще более неудачным применением термина «модель» является его использование в качестве синонима любого количественного описания, схемы или графического построения [119, 144, 475, 488, 653, 655].

Широко распространенным, но неадекватным употреблением термина «модель» является его использование в смысле формальной или формализованной системы, когда вместо приближения к выяснению реальной биологической сути, вводятся грубые по сути возможности исходить из посылок подмены понятий дыхательной, сердечно-сосудистой, нервно-эндокринной и т.д. систем, некими абстракциями типа «пневмостат», «гидростат», «гомеостат» [131, 168, 189, 260, 369, 518].

Поэтому при биомоделировании следует по возможности исключить из научного языка такие значения термина «модель», для выражения которых существуют другие прочно установившиеся термины, и сохранить этот термин для таких специфических гносеологических ситуаций, которые не покрываются понятиями «теория», «гипотеза», «формализм», «исследование», «эксперимент», «наблюдение (клиническое или экспериментальное)», «структура» и т.д. В этом случае достаточно воспользоваться возможностями формальной логики на основе приемов традиционной абстракции [327, 330].

О пределе и достаточности моделей

Приступая к процессу биомоделирования, стоит «очистить» будущую конструкцию модели от несвойственных ей элементов. Для этого можно воспользоваться подходом, который назовем *методом исключения*. Его логическую структуру выразим следующим образом:

$$A(P)(a_1, \ldots, a_n) \neg \Rightarrow (a_i, \ldots, a_k), \qquad (1)$$

где $1 \le i,\ k \le n$.

Здесь $A\,(P)$ будет означать оператор, который выражает собой исключение всего того, что не соответствует требованию P. Символы $a_1, \ldots, a_n$ выражают

множество исходных понятий; $a_i, ..., a_k$, стоящие в правой части соотношения, представляют собой те понятия, которые остались после применения к множеству $a_1, ..., a_n$ оператора $A(P)$. Символ ¬ ⇒ выражает собой переход от исходных данных к результату операции. Это некоторый аналог импликации (⇒)в научных умозаключениях, логических построениях и исследованиях, изначально вытекающих из отрицания (¬) или исключения (см. гл. 2)

В этом случае существует одна опасность, когда исключение «неудачных» значений термина «модель» доводится до того, что остается лишь одно понятие *изоморфизма* законов или теорий. В таком случае сфера применения понятия модели оказывается относящейся только к той отдельной области науки, где было сформулировано понятие a_k, и последующий логический анализ, ценность которого всегда заключается главным образом в объединении результатов различных видов, рас, систем, областей биологии, медицины, оказывается в значительной мере узким, выхолощенным и беспредметным.

Мы должны отчетливо себе представлять, что если в вышеизложенной логической структуре в качестве P вводится требование отсутствия синонимических терминов, таких, как «теория», «гипотеза», «структура» и т. д., то это требование может быть обосновано лишь соображениями удобства. Значит тот, кто употребляет термин «модель» иным, «неудачным» образом, делает это тоже из соображений удобства. Во многих случаях, действительно, удобно называть теорию, гипотезу или эксперимент моделью. Но это должно быть четко определено и обосновано.

Допустим, что мы откажемся от этого принципа и признаем *общность функционирования* в качестве основы применения термина «модель». Тем самым мы встанем на другой путь уточнения этого понятия, отойдя на время от структурно-логического подхода в биомоделировании. Этот другой путь предполагает анализ всех случаев употребления термина «модель» и выделение общих для всех этих случаев признаков. По сути дела, это тот путь, который типичен для образования понятий на основе представлений, только здесь, например, исходным материалом являются не представления о структуре и функциях разных органов и тканей человека и животных, а понятия и знания о фундаментальных механизмах, уже сформировавшихся в различных областях биологии и медицины.

В противовес традиционной абстракции изберем иной тип абстрагирования, когда между исходными элементами устанавливается отношение *типа равенства*. Тогда то общее, что существует между предметами, вступившими в данное отношение, и будет тем содержанием (общим свойством), которое нами отыскивается и извлекается в качестве элементов биомодели.

При всем различии традиционного типа абстракции и абстрагирования с помощью отношения *типа эквивалентности* их результаты должны соответствовать друг другу. Здесь речь идет не о разных целях, а о разных путях

их достижения, использующих корректные и доказательные элементы знаний о фундаментальных основах жизнедеятельности человека и животных. С помощью указанного метода можно выделить главные признаки биологической модели на существующем этапе познания:

- ✓ искомая модель является *отображением*, представляющим природные или, например, трансгенные оригиналы, которые сами в свою очередь *могут быть моделью*;
- ✓ поскольку как оригинал, так и модель всегда системы, их следует описывать как упорядоченное в определенном отношении *целого или множества*, которое характеризуется указанием на его элементы и их свойства, а также существование между этими элементами и свойствами отношения;
- ✓ если система состоит из одного элемента, то такую систему следует признать *несобственной*;
- ✓ модели никогда *не охватывают* все свойства оригинала, а только те, которые *существенны* для того, кто применяет модель;
- ✓ исследователь должен изначально *предоставить требования и условия* последующего биомоделирования;
- ✓ модели *корректно соответствуют* оригиналу, если это соответствие устанавливается для определенных субъектов *внутри* определенных промежутков *времени*.

Подобный тип абстракции позволяет выделить в качестве общей черты модели в любом ее понимании то, что ее исследование может в известной мере заменить исследование прототипа, даже независимо от физической природы того и другого. На основании *метода обобщения* выделяют сотни различных употреблений термина «модель» в научной литературе. Среди них такие значения, как описание, теория, план, абстракция, теория структуры и т. д. Но считается, что достаточно десяти значений понятий, коррелятивных понятию модели. Разумное сужение многозначности термина «модель», с которым не связано определенное значение, позволяет свести все его значения к единству. Такое единство достигается с помощью обобщения понятия объекта моделирования, перехода к его качественному пониманию.

Иными словами, то, *с чем более удобно работать*, то есть то, что легче увидеть, услышать, запомнить, записать, обработать, передать, наследовать, с чем легче экспериментировать, *и есть модель*, а то, относительно чего мы надеемся получить соответствующую информацию, работая в широком смысле с моделью, есть *объект моделирования* или *прототип*, в нашем случае — ч е л о в е к.

Антиподом принципов эквивалентности и обобщения является метод *редукции*. В этом случае содержание обобщенного понятия накладывается на параметры одного из исходных, к которому, таким образом, сводятся, редуцируются остальные. В качестве такого отношения допустимо рассматри-

вать отношение *аналогичности*, имеющее место между различными случаями употребления термина «модель». Например, скелет собаки (обезьяны, кошки, мини-свиньи) аналогичен скелету человека, поскольку он несет идентичные опорно-двигательные функции. Это верно. Однако при попытке построения модели уже на этапе формальной логики в нее будет внесено столько математических определителей и коэффициентов, что, возможно, будет утрачен ее внутренний смысл. Поэтому мы должны задать более конкретные условия, чтобы отношение аналогичности было *рефлексивно, симметрично* и *транзитивно,* а значит, соответствовало отношениям типа эквивалентности. Только в этом случае модель станет непосредственно исследуемым объектом, служащим для получения некоторой информации о прототипе.

Выше мы говорили о методах исключения и обобщения как об отдельных методах. Однако в биомоделировании чаще всего имеет место комбинация обоих методов. Например, можно отбросить отдельные значения функции, резко отличающиеся от других значений, и обобщить оставшиеся. Тогда получим метод *обобщения с элементами исключения.* Если же отбрасывается не отдельное более или менее случайное значение, а целый ряд значений и обобщаются остальные, то можно говорить о *методе исключения с элементами обобщения.* Разумеется, может быть и такой случай, когда исключение и обобщение играют примерно одинаковую роль [646]. Комбинированный метод — метод исключения с обобщением оставшегося — можно выразить следующим образом:

$$A\,(P)(a_1,\ \dots,\ a_n) \neg \Rightarrow a_i,\ \dots,\ a_k;$$
$$B\,(\mathrm{a}_i,\ \dots,\ a_k) \neg \Rightarrow [(a^1{}_i,\ \dots,\ a^l{}_i),\ \dots,\ (a_k{}^1,\ \dots,\ a^t{}_k)];$$
$$C\,[(a^1{}_i,\ \dots,\ a^l{}_i),\ \dots,\ (a^1{}_k,\ \dots,\ a^t{}_k)] \neg \Rightarrow a_1,\ \dots,\ a_r$$

или в сокращенной форме

$$CBA\,(P)(a_1,\ \dots,\ a_n) \neg \Rightarrow a_1,\ \dots,\ a_r. \qquad (2)$$

В сущности, *модель* есть система, которая используется, выбирается, создается, описывается, например, в терминах формальной или математической логики, символах дифференциальных уравнений или теории вероятности третьей системой в качестве представителя сложного оригинала. Это выполняется на основе общности с ним существенных для той или иной определенной задачи свойств, чтобы сделать возможным или облегчить понимание или овладение знанием функции оригинала, например человека, или же чтобы его заменить. Оставляя в стороне вопрос о принципиальной возможности дать точную количественную оценку степени правдоподобия выводов по аналогии, отметим, что при формировании достоверной и статистически независимой выборки исследователь всегда сталкивается с определенными проблемами и трудностями. Эти трудности связаны, прежде все-

го, с невозможностью при существующем уровне развития техники логического анализа четко отграничить один признак от другого и таким образом точно определять количество признаков. Поэтому здесь зачастую приходится довольствоваться качественными характеристиками «много», «мало», «меньше», «больше», «лучше» «хуже». Причина в том, что когда нет полной информации и точных данных, остается предполагать и строить догадки. Было бы наивно, например, при планировании эксперимента полагать, что все предположения сбудутся.

При планировании экспериментов с целью построения биомоделей вывод по аналогии, как ни странно, будет тем более правомерен, чем менее всеобъемлющим является переносимое качество. Но меньшее количество свойств, входящих в состав данного качества, означает, что оно будет распространяться на большее количество объектов, будет менее специфичным. В этом случае становится более вероятным, что произвольно выбранный предмет будет обладать данным свойством. Чтобы быть *более правдоподобными*, компоненты биомодели должны заключать в себе *меньшую информацию*. Это еще раз подчеркивает необходимость оптимизации предела и достаточности отбора материала при планировании эксперимента.

Соотношение животных и человека как биомоделей и прототипа

Под *биомоделью* понимается такая мысленно представляемая или материально реализованная система жизнедеятельности исследуемых животных или представителей животного мира, которая, отображая или воспроизводя объект исследования, способна замещать его так, что ее изучение дает нам новую информацию о человеке и для человека [142, 228, 282]. Математическая схема или вообще математическое описание также отображает объект, хотя и очень односторонне [544, 567]. Но они для того и создаются, чтобы по ним можно было в какой-то мере судить об объекте. То же самое можно сказать обо всех формальных или формализованных системах, тем более о тех, где изначально отсутствуют четкие данные в биомедицинских исследованиях.

Имея в виду отмеченные трудности для уточнения понятия модели, мы предпочтем метод обобщения. На базе полученного обобщенного понятия модели и выделенных в процессе обобщения признаков логического характера можно сформулировать общие подходы для биомоделей и поставить вопрос об основах метода биомоделирования.

Совершенно очевидно, что с моделью работать более удобно, чем с прототипом. Но это вовсе не означает, что модель всегда замещает прототип [334].

Модель представляет интерес не сама по себе. Результат работы над нею должен быть перенесен на прототип. Осуществляя эмпирическую интерпре-

тацию теоретических терминов, модель дает возможность делать предсказания. Но это означает, что информация переносится с модели на прототип. Можно утверждать, что конъюнкция $(x)P_6^3 \wedge (x)P_6^4$ имплицирует $\Rightarrow(x)P_1^4$. Понятие биомоделирования предполагает, таким образом, существование двух объектов — модели и прототипа, т.е. животного и человека. Исследование одного дает возможность делать выводы о другом. Эти признаки можно рассматривать в качестве ограничительных условий для используемых умозаключений. Логическими основаниями метода биомоделирования могут служить любые выводы, в которых биологические посылки относятся к одному объекту, а научное заключение — к другому. Такие выводы представляют собой класс умозаключений, охватывающих традиционные *выводы по аналогии*, позволяющие получить дополнительные знания только за счет рационального и корректного подхода в процессе экспериментальных или клинических исследований к построению биологических моделей.

В табл. 1 представлены основные параметры сравнительных характеристик человека и крупных лабораторных животных. Эти данные имеют вполне конкретный смысл для экспериментатора, но в чистом виде они мало пригодны для процессов биомоделирования, поскольку, давая определенные реперные точки для сравнения, не позволяют оценить функциональные связи модели и прототипа. Поэтому вывод о том, что, например, мозг собаки больше мозга кошки, вовсе не означает, что функциональные способности собаки превосходят таковые у кошки.

Таблица 1

Основные сравнительные физиологические показатели человека и крупных лабораторных животных

Показатель	Человек	Мини-свинья	Овца	Собака	Кошка
Масса тела, кг	70	37,3	95	12	3
Площадь поверхности тела, см^2	18 000	8 750	9 000	5 820	2 466
Температура тела, °С	37,2 (рект.) 36,6 (кожа)	39	38,5-40	38,5	38-39,5
Пульс (уд./мин)	60-70	112	70-80	70-130	110-140
Частота дыхательных движений	20	15-20	12-15	14-26	10-20
Продолжительность жизни, лет	75	15 и более	9-15	10-15	14-20
Масса внутренних органов в процентах от массы тела, %					
Головной мозг	1,9	0,24	0,11	1-2,7	0,7-1,1
Печень	2,14-2,43	1,79	0,66-1	3,0	3,11
Сердце	0,36-0,47	0,3-0,4	0,24-0,25	0,69-1,3	0,39
Почки	0,4-0,57	0,66	0,6-0,7	0,5-0,7	0,34
Легкие	0,53	0,56	0,43-0,47	1,1-1,66	0,62
Поджелудочная железа	0,1-0,17	0,11-0,15	0,1-0,18	0,13-0,35	0,15-0,28
Селезёнка	0,21-0,28	0,13	0,13-0,17	0,08-0,4	0,2

Практически всегда, когда экспериментатор приступает к планированию *исследующих* опытов, направленных на анализ исходных состояний, формирование гипотез и построение биомоделей, он просто обязан осуществить индуктивное обоснование по аналогии, с использованием математической или формальной логики. В *подтверждающих* экспериментах, когда требуется лишь ответить на поставленные вопросы, в этом нет необходимости. В этом случае для установления правомерности вывода по аналогии нет необходимости прибегать к общим суждениям типа «все $B \subset D$», например *«все кошки — хищники»*. Объектов, обладающих признаком *B*, может оказаться бесконечно много (собаки, хорьки, тигры, львы и т.д.), в то время как модель и прототип могут быть объединены значительно более узким классом.

В исследующих же экспериментах плодотворное применение вероятностной логики к проблеме выводов по аналогии от одного единичного предмета к другому может иметь место лишь в том случае, если удается представить единичные явления как массовые.

Когда говорится о переносе признаков с одного объекта на другой, необязательно имеются в виду два тела или его части, отграниченные в пространстве и времени от других тел. Например, можно переносить свойство правильности от одного умозаключения к другому. Можно проводить *аналогию* и *между свойствами*, скажем, между свойством кроветворения, фагоцитоза и функциями стволовых клеток.

В табл. 2 представлены биохимические показатели крови человека и животных. Хотя они представлены в виде одиночных показателей, тем не менее, они характеризуют некую динамическую константу, а не измеренную однократно величину, отражающую параметры того или иного органа. Каждый из параметров табл. 2 значительно изменяется при воздействии тех или иных факторов внутренней или внешней среды. Эти показатели могут быть соотнесены в динамике с другими показателями крови, частоты пульса или дыхательных движений. Они могут быть прокоррелированы с изменениями продолжительности жизни (см. табл. 1). Например, при геморрагическом шоке можно установить связь между динамикой изменения гемоглобина, количеством эритроцитов, частотой пульса и дыхания. Поэтому применение принципа аналогии в этом случае будет оправданным и корректным.

Если мы приписываем сравниваемым предметам одинаковые линейные или многомерные свойства, то их уточнение может привести к различным точечным свойствам [26, 47, 157, 229, 249, 517]. Если же сравниваемые свойства (например, квантового выделения медиаторов) являются точечными с самого начала, то процедура уточнения является излишней, и утверждение о тождественности этих свойств у разных животных не будет связано ни с какими трудностями. В этом случае мы можем приступить к формулировке правил вывода по аналогии.

Таблица 2

Основные сравнительные параметры крови человека и крупных лабораторных животных

Показатель	Человек	Мини-свинья	Овца	Собака	Кошка
Гемоглобин, г/дл	11,5-14,5 (ж) 13,2-16,4 (м)	1,6-16,8	10-15	11-18	12,9
Гематокрит, %	36-42 (ж) 40-48 (м)	43,1	32,4	50,4	35-40
Эритроциты, млн. в мм^3	3,7-4,7 (ж) 4-5,1 (м)	5-8	10,03	5,5-8	7,34
Лейкоциты, тыс. мм^3	4-8,8	15-20	8-10	8-18	15,1
Лимфоциты, %	19-37	18,7-61,7	47-70	13-32	23
Моноциты, %	3-11	0,3-4	1-5	0-0,3	2
Нейтрофилы, %	48-78	32-78,7	20-45	60-82	65-69
Эозинофилы, %	0,5-5	0,0-6,0	2-15	2-4	5-7
Базофилы, %	0-1	0-1,3	0-1	0-2	0-2
Билирубин, мг/дл	0,5-1,2	0,2-1,1	0,3-1,8	0-0,5	2-4
Глюкоза, мг/дл	60-100	80-110	18-57	60-87	39-61
Креатинин, мг/дл	0,5-1,5	0,5-1,37	0,7-1,8	0,3-1,0	0,5-1,1
Тромбоциты, тыс. мм^3	180-320	200-500	150-250	200-600	285-500

В качестве общего условия правомерности вывода по аналогии является требование того, чтобы *сопоставляемые друг с другом свойства сравниваемых предметов были точечными.* В тоже время они должны быть множественными, например, биохимические или физиологические показатели человека и животных. Для полноты выводов по аналогии целесообразно использование нескольких видов животных, поскольку ни одно из них не может претендовать на абсолютность биомодели человека.

Таким образом, вероятность индуктивного, а в конечном счете и продуктивного вывода, тем больше, чем длиннее ряд исследованных случаев. Чем больше этот ряд, тем больше оснований для отождествления вероятности с наблюдаемой относительной частотой. Применительно к аналогии это будет означать, что вывод *тем правомернее, чем больше общих свойств имеют сравниваемые предметы.* Это традиционное правило логики биомоделирования.

Важным требованием, предъявляемым к логико-индуктивному выводу, является требование случайности в подборе предметов, данные о которых выражены в посылках. Большое внимание этому требованию уделяется в статистике. Для того чтобы обеспечить случайный характер выборки, используются специальные приемы, например, применяются таблицы случайных чисел. Применительно к аналогии получаем требование, согласно которому модель и прототип должны сравниваться по любым случайно выбранным свойствам.

Теория вероятностей формулирует точное определение понятий статистической независимости и статистической зависимости в рядах чисел: если переменная величина x принимает значения $x_{1,} x_{2,} x_{3,}...x$, то сумма вероятностей

$$\sum w_{xi} = 1. \quad (3)$$

Поскольку переменная x имеет определенное значение, то формула определяет вероятность функции *w,* которая является пределом отношения nx, то есть числа значений x к n. В этом случае n может бесконечно расти

$$w(x) = \lim_{n\to\infty} \frac{n(x)}{n} \ . \quad (4)$$

Если в последовательности n выбрать подпоследовательность n', то

$$w' = \lim_{n\to\infty} \frac{n'(x)}{n'} \quad \text{и} \quad \frac{w(x_1)}{w'(x_2)} = \frac{n(x_1)}{n(x_2)} \ . \quad (5)$$

Вероятность некоторого значения x будет изменяться в том же направлении и с той же частотой, что и его появление в последовательности.

Чрезвычайно важной особенностью вероятности живых систем является абсолютная тенденция перехода от неравновесного состояния к тому равновесию, которое характеризуется и описывается функцией Максвелла-Больцмана

$$\frac{N_1}{N_2} = e^{-hv/rt}, \quad (6)$$

где N_1 и N_2 – например, число электронов на верхнем и нижнем уровне орбиталей, или распределение гибридных животных в разных поколениях, или распределение лекарственного препарата в компартмене и его подкомпартменах (предположим, в мозге и нейронах, печени и гепатоцитах) и т.д.

Условие случайности в *отборе посылок* может быть улучшено. Ситуация выглядит несколько парадоксальной, поскольку для того, чтобы добиться действительно случайного характера отбора посылок, меньше всего можно полагаться на волю случая. Всякое наблюдение происходит в определенных условиях. Эти условия, не всегда осознаваемые, накладывают определенный отпечаток на выбор предметов. В статистике широко известен поучительный пример с выбором «наугад» фамилий из справочника. Оказывается, что здесь случайности не получится, поскольку чаще открываются именно те страницы, которые уже открывались и бросаются в глаза, прежде всего, наиболее длинные фамилии и т. д. Для того чтобы избежать влияния такой ситуации, в статистике применяется так называемая *расслоенная выборка*, при

которой разбивают исследуемые предметы на классы и берут выборку из каждого класса.

Сущность этого приема можно понять, как стремление сделать условия, в которых производятся наблюдения, возможно более *разнообразными*. Иными словами, должны быть более разнообразные объекты, данные о которых фиксируются в посылках. Необходимо, чтобы признаки, общность которых дана основанием, *максимально отличались друг от друга* и также были более *разнообразными*. Например, для заявления о том, что кошка является лучшей моделью человека в интерпретации ЭЭГ, необходимо исследовать группу разных кошек, а также собак, крыс, обезьян и т.д., сравнить их с человеком и лишь затем построить оптимальную биомодель. Но и это — не завершение. В гл. 40 мы представим доказательства необходимости использования в таких случаях нелинейного моделирования.

Другим средством осуществления надлежащего отбора посылок при планировании экспериментов является исследование наиболее типичных, характерных для соответствующего класса объектов. Если число элементов класса, к которому относится заключение, вообще невелико и нет возможности обеспечить достаточное разнообразие и многочисленность исследуемых объектов, то берутся наиболее типичные. Нетипичные, не характерные объекты или явления при этом отбрасываются. Например, при изучении и моделировании процессов образования и распада гликогена в печени животных и человека можно пренебречь особенностями архитектоники печеночных долей и констелляций гепатоцитов.

Существует требование, согласно которому свойства сравниваемых объектов, те, общность которых дана основанием, и те, о которых говорится в ядре вывода,— должны быть, более *однородными, однотипными*. Так, нельзя устанавливать общность между человеком и животным по биологическим признакам [295, 397, 403, 419, 636] и затем переносить на животных признаки социальные или, наоборот, социальные закономерности человеческого общества истолковывать в плане биологических законов животного мира, как это делается в социальном дарвинизме и зоосоциологии.

Степень правдоподобия *индуктивного* вывода зависит также от того, каким образом образован тот класс объектов, к которому относится заключение. Мы имеем, например, класс млекопитающих, в который объединены животные, обладающие многими существенными общими качествами, но мы можем также формально объединить людей или животных по первой букве их фамилий или названий. Результат исследований будет тем более правомерен, чем в большей мере содержание понятия, охватывающего класс исследуемых предметов, отражает их сущность.

Для свойств, о которых говорится в посылках, должно быть *существенно то, что они принадлежат именно сравниваемым явлениям*. Эти свойства должны быть *специфичными* для сравниваемых объектов, а не такими, которые

могут быть присущи чему угодно. В этом случае говорится о «силе свойства» или, например, «генетической мощи» как противоположности его «логической ширине». Например, при сравнении человека и животных свойства способности к размножению, развитию и т. д. логически «у́же» и потому несравненно более важны, чем «обладают массой», «состоят из молекул» и т. д. [183, 245, 267, 370]. Чем более специфический характер имеет данный факт, тем менее он вероятен. Значение этого положения становится особенно ясным в связи с *теорией информации*. Чем менее вероятен факт, описываемый данным утверждением, тем большее количество информации оно в себе содержит [456, 464, 525, 583]. Поэтому рассмотренное условие повышения степени правдоподобия вывода по аналогии, по сути дела, эквивалентно требованию о том, чтобы посылки содержали в себе *возможно больше информации о сравниваемых объектах*.

Функциональные системы и биомоделирование

В качестве примера формально-логического моделирования можно привести концепцию академика П.К.Анохина. Важным положением концепции функциональных систем является представление об афферентном синтезе. Прежние взгляды основывались на простой регуляторной цепи условных рефлексов: сигнал $\Rightarrow$ ответ. П.К.Анохин убедительно показал, что любому поступку человека или животного предшествует совокупная взаимооценка условий данного момента, основанная на прошлом опыте [24, 25].

Рассмотрим это в рамках математической комбинаторики, а именно в задаче *сочетаний с повторениями*. Введем один параметр: в сочетание с повторениями обязательно должны входить элементы $r \leq n$. Чтобы обеспечить присутствие элементов r-типов, возьмем по элементу каждого типа. Тогда в k-сочетании окажутся, заняты r мест. Остальные же $k - r$ мест можно заполнить любыми элементами n-типов. Поэтому комбинаций искомого вида столько же, сколько и сочетаний с повторениями из элементов n-типов, содержащих по $k - r$ элементов каждое, то есть:

$$C_n^{k-r} = C_{n+k-r-1}^{k-r} \ . \qquad (7)$$

В частности, если $n \leq k$ и требуется, чтобы в k-сочетания с повторениями входил по крайней мере один элемент каждого из n-типов, то получится C_{k-1}^{k-n} комбинаций.

Иными словами, ответная реакция бесконечно разнообразна, вероятностна и зависит от пусковых и обстановочных раздражителей, предпусковой интеграции и всего предшествующего опыта. Интересно, что экстирпация лобных долей нарушает процессы афферентного синтеза, о чём далее.

Важной частью этой концепции является представление о наличии критериальных ориентиров сравнения исходных намерений к действию и ожи-

даемых результатов на основе специального физиологического механизма — «акцептора действия». Этот своеобразный аппарат «предвосхищения» является конечным результатом афферентного синтеза.

В 1973 году мне посчастливилось достаточно часто и длительно общаться с Петром Кузьмичом Анохиным, который согласился быть рецензентом моей докторской диссертации. Это был удивительный по масштабности интеллекта, научному темпераменту и продуктивности логики человек. Его теория функциональных систем является блестящим примером научного миросозерцания и методологии науки. Использованные им теории силлогизма и дедукции вылились в логическое построение, на основе строгих научных фактов, системы комбинаторных взаимодействий и преобразований однопорядковых элементов внутри самой системы.

При фармакологическом анализе и моделировании интрацентральных отношений головного мозга физиологов и фармакологов уже давно не удовлетворяет трактовка результатов в рамках влияния веществ на процессы возбуждения и торможения. Требуется методологически более совершенный принцип оценки результатов. Её дает весьма продуктивная концепция академика П.К. Анохина [23, 24, 25] и его учеников [22, 614, 617] о функциональной системе и роли афферентного синтеза, в том числе мотиваций, обратной афферентации, акцептора результатов действия для осуществления целенаправленного поведения.

Ранее [328] нами были проведены исследования, построенные таким образом, чтобы для разрешения сильной мотивации (страх, боль, голод), животные могли в условиях конфликтных ситуаций с другими животными и меняющихся условий опыта принимать различные решения для достижения цели. Оценивая полученные результаты в аспекте теории функциональных систем, следует отметить, что нейролептики (аминазин, левомепромазин и этаперазин) и м-холиноблокаторы (атропин, амизил) нарушают мотивационные механизмы голода, страха и особенно ярости (рис. 1), снижают значимость обстановочной и пусковой афферентации.

Универсальность ряда медиаторов моноаминэргической природы в процессах осуществления интегративной деятельности мозга, вне зависимости от этапа его филогенетического становления (крысы, кролики, кошки, приматы, человек), их способность вмешиваться в механизмы генерации и взаимодействия биопотенциалов различных мозговых образований, трансформацию стохастических и гармонических составляющих ЭГ и ЭКоГ, дают основание рассматривать их в качестве материального субстрата осуществления межцентральных взаимоотношений [331]. В этом аспекте центральные эффекты психостимуляторов, психотомиметиков, антидепрессантов, транквилизаторов, нейролептиков, их способность вмешиваться в синтез, метаболизм и конечные эффекты моноаминов, влияние на баланс медиаторных средств мозга, позволяют считать психотропные средства регуляторами си-

стемной деятельности головного мозга и его высшего звена — коры больших полушарий [333].

Психостимуляторы (фенамин) и психотомиметики (кокаин, LSD, BZ) улучшают память, реакцию и пусковые стимулы, но ослабляют пищевые мотивации. Трициклические антидепрессанты наилучшим образом устраняют мотивационные механизмы страха и ослабляют агрессивное поведение. Однако такие элементы функциональной системы, как оценка ситуации и процесс принятия решения, в наибольшей степени подавляются нейролептиками, м-холино-и α-адреноблокаторами, в меньшей — антидепрессантами (особенно в малых дозах), но облегчаются психостимуляторами, психотомиметиками и антихолинэстеразными веществами (рис. 1).

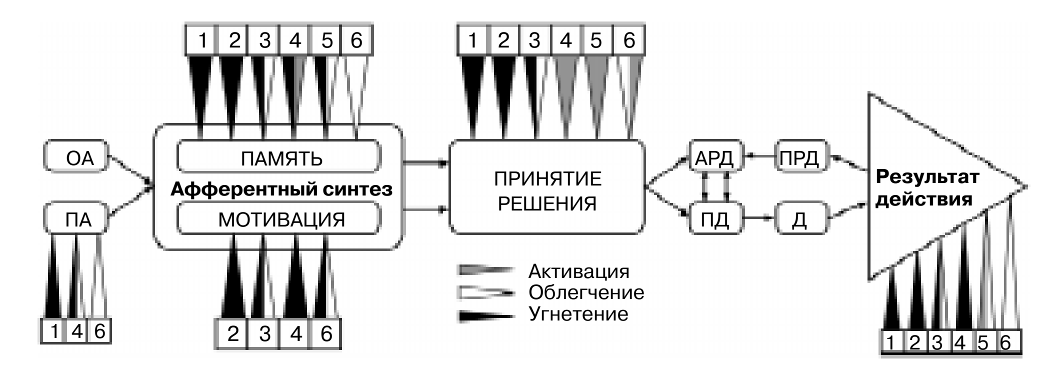


Рис. 1. Фармакологический анализ функциональной системы агрессивного поведения кошек с помощью фенотиазиновых нейролептиков (1), транквилизаторов холиноблокирующего действия (2), трициклических антидепрессантов (3), психостимуляторов (4), психотомиметиков (5), антихолинэстеразных средств (6): ОА — обстановочная афферентация; ПА — пусковая афферентация; ПД — программа действия; Д — действие; ПРД — параметры результата действия; АРД — акцептор результата действия

Интересно, что анодическая поляризация лобных зон коры, хвостатого ядра и медиальных ядер таламуса усугубляет нарушение психотропными веществами процессов принятия решения. Подобные результаты могут быть расценены в рамках представлений К.В. Судакова [12, 136, 137] как подтверждение особой значимости лобных долей и мозговых образований их функционального сопряжения в интегративных процессах принятия решений.

Фармакологический анализ функциональных систем, пищевого и эмоционального поведения (рис. 1) также выявил исключительную заинтересованность в эффектах нейротропных и психотропных средств лобных долей головного мозга, ответственных за интеграцию механизмов принятия решений, оценку правильности их выполнения и регуляцию интрацентральных аппаратов их реализации. Наиболее уязвимым для различных нейро- и психотропных средств в интрацентральных системах афферентного синтеза является процесс принятия решения к действию. К такому выводу приходят и

другие исследователи, которые объясняют этот феномен отсутствием врожденных или приобретенных программ принятия решения в процессе филоили онтогенеза организмов.

Нейролептики и центральные холиноблокаторы помимо нарушения механизмов принятия решения, ослабляют мотивационные механизмы реакций голода, страха, ярости (рис. 1). Антидепрессанты превосходят все рассмотренные вещества по способности тормозить мотивационные механизмы страха. Особое место занимают психостимуляторы, психотомиметики (малые дозы) и антихолинэстеразные средства, обладающие способностью улучшать процессы принятия решения и облегчать реализацию нужного действия [328, 332, 337].

Концепция П.К.Анохина вскрывает два прежде мало рассматривавшихся направления исследования функций головного мозга как интегративного центра: устойчивости нелинейных регулируемых систем в целом и стабильности вероятностно-детерминированных подсистем целостного организма человека и животных при неограниченных возмущающих воздействиях, к рассмотрению которых мы сейчас перейдем.

К.В. Судаков указывает [613–616], что объединение корково-подкорковых аппаратов в доминирующее возбуждение связано с определенной функциональной системой и направлено на обеспечение результата ее деятельности. Например, агрессивное поведение, вызванное искусственным возбуждением гипоталамуса, можно модулировать одновременным возбуждением, временным выключением или разрушением перегородки, гиппокампа, миндалин.

Динамика, управление и устойчивость в живых системах

Любые живые организмы имеют характерную особенность приспособления и адаптации к окружающей среде. Приспособление обеспечивает выработку строго определенных типов контакта со средой. Все ненужные контакты исключаются.

Эволюция биосистем обеспечивает своеобразный изоляционизм, т.е. обеспечение регулируемыми потоками энергии, информации, питания, связи, направленными на сохранение и поддержание внутреннего баланса энергии и энтропии организма.

Подобные свойства характерны только для динамических структур, способных обеспечивать устойчивость пространственно-кинетической стабильности. В этом заключается глубокий биологический смысл функционального обеспечения распределения и управления внутри организма и с внешней средой. У.Р. Эшби подчеркивал, что, несмотря на воздействия многочисленных возмущающих факторов, организм не допускает отклонений от некоего заданного природой оптимума. Это и есть выражение параметрической изоляции и автономии организма. Оно достигается за счет использования сис-

тем управления и устойчивости на разных морфо-функциональных уровнях биосистем. Поэтому основным принципом анализа биологических объектов является выяснение причин и условий развития динамических структур, управления и обеспечения устойчивости.

Многочисленные попытки описания принципов управления или регулирования в живых системах до настоящего времени не увенчались успехом. Они сводились к абстрактно-логическому описанию этих процессов, или заканчивались попытками использования традиционных основ теории автоматического регулирования линейных систем. Системы автоматического регулирования представляют собой в большинстве случаев весьма сложные устройства, состоящие из объекта регулирования и регулятора. Назначение регулятора сводится к тому, чтобы непрерывно поддерживать в объекте регулирования некоторое установившееся состояние или же состояние, изменяющееся по заданному закону. Следовательно, процесс регулирования заключается в том, что регулятор препятствует всяким отклонениям от этого состояния, возникающим в объекте регулирования в результате каких-либо нарушений его работы. С середины XX века интенсивно развиваются исследования по развитию классических математических методов в системах автоматического регулирования в нелинейных системах на основе учения А.М.Ляпунова [437].

Одной из основных задач теории автоматического регулирования является изучение протекания процесса регулирования во времени. Оно проводится средствами математического анализа на следующей основе. Каждой системе автоматического регулирования соответствует определенная система дифференциальных уравнений вида:

$$\frac{dX_k}{dt} = X_k(x_1, ..., x_n)\,(k = 1, ..., n). \tag{8}$$

Здесь $x_1, ..., x_n$ — переменные, описывающие состояние системы, а X_k — неизвестные функции этих переменных, определенные в некоторой фиксированной области G пространства переменных $x_1, ..., x_n$. Это пространство называют фазовым пространством *. Мы будем обозначать его через E_n.

В пространстве E_n уравнения (8) определяют компоненты X_k вектора скорости v движения некоторой точки M, называемой изображающей точкой. С физической точки зрения уравнение (8) следует рассматривать как математическую форму записи тех законов, которым подчиняются регулируемые системы. Свойства и особенности этих законов полностью либо приближенно, но с достаточной точностью отражаются характером функций $X_k(x_1, ..., x_n)$. Область G определения функций $X_k(x_1, ..., x_n)$ есть та часть пространства E_n , на которую распространяется действие указанных физических законов.

Пусть величины $x_{10}, ..., x_{n0}$ обозначают начальные значения переменных $x_1, ..., x_n$. Они однозначно определяют исходное состояние системы регули-

рования при $t = 0$. Каждой системе начальных значений x_{10}, ..., x_{n0} соответствует решение

$$X_k = X_k(t, x_{10}, ..., x_{n0}). \quad (9)$$

уравнений (8). Предполагается, что такое решение существует при всех значениях времени $t > 0$ и является единственным.

В дальнейшем удобно иметь дело с уравнениями, полученными из (8) путем преобразования переменных по формулам:

$$X_k = X^*_k + Y_k(k = 1, ..., n). \quad (10)$$

По терминологии Ляпунова, уравнения, полученные после такого преобразования, называются уравнениями возмущенного движения. Они имеют вид:

$$\frac{dY_k}{dt} = Y_k(k = 1,...,n), \quad (11)$$

где:

$$Y_k(y_1, ..., y_n) = X_k(x^*_1 + y_1, ..., x^*_n + y_n)(k = 1, ..., n). \quad (12)$$

Формула (10) определяет преобразование переноса начала координат в точку с координатами x_1^*, ..., x_n^*. Вследствие этого очевидному решению уравнений (8) соответствует очевидное решение

$$y^*_1 = 0, ..., y^*_n = 0 \quad (13)$$

уравнения (10). По терминологии Ляпунова, это решение следует называть невозмущенным движением регулируемой системы.

Пусть при $t = 0$ переменные y_1, ..., y_n принимают начальные значения y_{10}, ..., y_{n0}, из которых, по крайней мере, одно не равно нулю; эти значения называются возмущениями. Каждой заданной системе таких возмущений отвечает однозначное и непрерывное решение

$$y_k = y_k(y_{10}, ..., y_{n0}\mathrm{t}) \ (k = 1, ..., n) \quad (14)$$

Это решение называется возмущенным движением системы автоматического регулирования. Если бы мы знали все решения (14), то нам были бы известны все возмущения движения системы. Но в общем случае получить эти решения практически не представляется возможным, что усложняет задачу о рациональном выборе параметров регулятора. Поэтому здесь нужно качественное исследование, позволяющее обозреть все семейство возмущенных движений (14) и, не прибегая к интегрированию, выяснить, стремятся ли эти движения при $t \Rightarrow \infty$ к невозмущенному движению (13) независимо от начальных значений y_{10}, ..., y_{n0}.

Учение Ляпунова [437] об устойчивости движения позволяет судить об интересующих нас свойствах возмущенных движений, не прибегая, в конечном счете, к интегрированию уравнений (13), и указывает путь к рациональному конструированию регуляторов.

Если окажется, что при определенной настройке регулятора решение (13) будет устойчивым, то это будет означать, что регулируемая система сама, без постороннего вмешательства, изберет тот режим невозмущенного движения, который этому решению соответствует. Если же решение (13) будет неустойчивым, то такой установившийся режим окажется физически невозможным.

Таким образом, определение устойчивости движения (13), данное А.М. Ляпуновым, получает большое прикладное значение при изучении важных вопросов современной техники [437].

Ранее нами было доказано, что нейролептики обладают способностью повышать управляющие и сдерживающие влияния миндалевидного комплекса в отношении заднего гипоталамуса и ростромедиальных ядер таламуса в отношении ретикулярной формации среднего мозга. Эти регулирующие воздействия, в соответствии с теоремой А.М.Ляпунова, отображаются следующим соотношением:

$$y_n = \left[\frac{1/P}{\tau(dy_n/dt)+1} \right] y_0 . \qquad (15)$$

В уравнении (15) $1/P$ является показателем передаточной функции системы, косвенно отображающим уровень возбудимости анализируемой структуры, y_n — выходная характеристика системы, y_0 — входной сигнал.

Экспериментальная проверка полученных соотношений позволила в дальнейшем подтвердить, что трифтазин, этаперазин, левомепромазин и пропазин в широком диапазоне доз (0,5–10 мг/кг) обеспечивают возрастание передаточной функции в направлении миндалины → гипоталамус и ее снижение в направлении гипоталамус → миндалины. Антидепрессанты не изменяют передаточной функции системы миндалины → гипоталамус, резко повышая ее в направлении гипоталамус → миндалины.

На основании многочисленных исследований в эксперименте и в клинических исследованиях нами были обнаружены эффекты психорегулирующего действия в лимбической системе лекарственных препаратов, не относящихся к психотропным средствам (пропранолол, оротат калия и др.) В дальнейшем эти препараты вошли в клинику как средства комплексной терапии острых делириозных состояний. С другой стороны это дало импульс для работы с химиками-синтетиками по направленному конструированию психотропных средств на основе пиримидинов. Некоторые из них нашли свое место в клинической практике.

Подобные достаточно простые формально-логические построения позволяют по-иному осмысливать получаемые экспериментальные данные и выстраивать их не в линеечку выводов от 1 до ∞, а на основе комбинаторных преобразований оптимизировать требования к строгости научных результатов. В конечном итоге, единство содержания научных знаний, как и их различие — есть суть метода моделирования.

Глава 2 БИОСИСТЕМЫ И БИОМОДЕЛИРОВАНИЕ

Биологические системы представляют собой завершение определенного этапа эволюции материи. Естественно, что биосистемы вобрали в себя всю сложность предбиологических форм развития материи. В предыдущей главе мы определили, что особенностью любых биосистем является устойчивость динамических структур, определяемая пространственно-кинетическими факторами. Исходя из этого, можно постулировать, что функция распределения и явления непрерывности для этой функции определяют динамичность биологических систем, начиная от субмолекулярного уровня и до организма в целом. Мы также должны осознавать, что общебиологические законы роста и развития запрещают состояние покоя. В гл. 35 мы подробнее рассмотрим характеристики так называемого «физиологического времени». Здесь подчеркнем лишь, что любые отображения развития биосистем могут быть описаны исключительно в четырехмерном пространстве, в котором четвертым вектором является течение времени (τ).

Биологические системы бессмысленно рассматривать в качестве закрытых или изолированных, они по самой сути *являются системами открытого типа*. Для большей убедительности рассмотрим некоторые свойства закрытых систем. С этой целью введем некоторые понятия, характеризующие их. Пусть ε является эквивалентом *энергетической составля-*

ющей (движение, тепло, увеличение температуры, информации и т.д.), т.е. показателем процесса выделения энергии или информации и др. Символ ¥ будет означать *рассеивание энергии*, вещества, информации, то есть отображать явление *неопределенности* или *энтропии*. В таком случае в закрытой системе со стабилизированными или однородными значениями ε можно определить такую функцию состояния ¥, что для всех обратимых процессов может быть математически обозначено как

$$d¥ = \frac{dQ}{\varepsilon}, \quad (16)$$

а для необратимых процессов и состояний эта функция выразится как

$$d¥ > \frac{dQ}{\varepsilon}, \quad (17)$$

В этом случае соотношение можно представить как разность между левой и правой частями неравенства (17)

$$d¥ - \frac{dQ}{\varepsilon} = \frac{dQ'}{\varepsilon}, \quad (18)$$

где dQ' является некомпенсированным значением ε. Некомпенсированность dQ' отражает необратимость функциональных процессов внутри биосистемы, а dQ характеризует энергетический обмен с окружающей средой. Поскольку само понятие энтропии биологической системы отображает её перенос из внутренней среды во внешнюю, предыдущие уравнения могут быть представлены как

$$d¥ = d_e¥ + d_i¥ \quad (19)$$

где индекс *e* относится к перенесенной энтропии, а *i* — к энтропии, возникшей в самой системе.

Биологическая система имеет много уровней иерархии. На каждом этапе иерархии можно выделить свои системы, обладающие определенной функцией. Каждый элемент иерархии — это, в свою очередь, подсистема нижележащего уровня со своей функцией. На уровне современных знаний можно условно выделить уровни иерархии с отдельными структурными элементами и определением их функциональной роли (табл. 3).

Экстраполяционные возможности биомоделирования

Экстраполяция полученных результатов на человека — обязательный, сложный и неоднозначный этап любого экспериментального моделирования. Наиболее полно принципы экстраполяции разработаны в области оценки острой и хронической токсичности веществ для человека на *моделях первого*

порядка лабораторных животных-млекопитающих. Используется либо прямой перенос данных с животных на человека, либо вводятся корректирующие коэффициенты. Лабораторные животные — это классические биологические модели, реакции которых на действие веществ во многом подобны эффектам этих же веществ у человека [335, 337]. Критериями подобия, обусловливающими адекватность моделирования и надежность экстраполяции, являются: сходство у человека и экспериментальной модели биологических параметров систем, реагирующих на вещество; общность характеристик метаболических процессов; близость чувствительности, т.е. значении количественных показателей токсикометрии, установленных для человека и модели [388]. В настоящее время в исследованиях оценки токсичности веществ все чаще применяются *альтернативные модели второго порядка* (различные гидробионты, бактерии, ферменты, культуры клеток и др.). При этом результаты непосредственно переносятся с тест-объектов на человека, что, как правило, не сопровождается детальным анализом и доказательством правомерности такого подхода [546, 613, 627].

Следует с большой осторожностью подходить к оценке любых исследований, но особенно острой и хронической токсичности для человека по результатам альтернативного моделирования. Так, например, в противоположность альтернативным моделям второго порядка, на лабораторных животных и, в особенности на мини-свиньях хорошо моделируется алкогольная интоксикация. Исследования, проведенные в лаборатории НЦБМТ РАМН, а также данные других авторов показали, что молодняк миниатюрных свиней без принуждения может потреблять большое количество этанола в комбинации с кормом. Оптимальной концентрацией этанола, когда около 50% животных охотно его принимают, является 25% раствор из расчета 2,5–3,0 г на кг массы тела. Моделируя алкоголизм на животных, следует понимать, что идеальной модели алкоголизма практически нет. Тем не менее, мини-свиньи дают возможность получить вполне адекватную модель для изучения определенных аспектов алкоголизма: толерантности, симптомов отмены, органную патологию или эндокринные и иммунные нарушения. При всех случаях обязательным условием является попадание алкоголя в организм в достаточном количестве для достижения фармакологически эффективных его концентраций в крови.

Как показали исследования, выполненные на мини-свиньях [162], внутрижелудочное вливание этанола в дозе 1 г/кг массы тела через 2,5 ч после его введения приводило к максимуму его содержания в плазме крови, составившему 160 мг на 100 мл плазмы. Исследования в лаборатории биомоделирования НЦБМТ РАМН выявили, что уже через 1,5–2 ч после потребления свиньями 25% этанола средняя его концентрация в плазме крови составляет 100,7–111,6 мг/%, в то время как у контрольных животных, не потреблявших этанол, она составляет 1,9–2,1 мг/%.

Таблица 3

Место биологических и математических моделей и моделей более высокого порядка в иерархии живых систем

		Иерархии биомоделирования	Детерминанты биомоделирования	Задачи, цели и функции биомоделирования
Классические и «интуитивные» математические модели 3-го порядка	Модели 4-го и более высоких порядков	Атомарный	Протоны, электроны и другие элементарные частицы	Донорно-акцепторные отношения электронов, протонов, иных частиц, ионообразование
		Молекулярный	Ионы ±, в том числе их эквивалентность	Химические свойства кислот, оснований, щелочей
	Биологическое моделирование 1-го порядка — лабораторные животные; Альтернативные биомодели 2-го порядка	Аминокислоты	Пурины, пиримидины, азотистые основания	Способность образовывать ДНК, РНК, пептидные связи, белок
		ДНК и РНК	А-Г, Т-Ц и А-Г, Ц-У, основы геномики	Генофонд, репликация, кодирование и перекодирование в белках
		Белок	Аминокислоты, пептиды, основы протеомики	Ферменты, катализаторы, энергоперенос
		Органеллы, митохондрии	Ферменты, макроэрги	Накопление и перераспределение энергии
		Рибосомы	РНК, пептиды, белок	Синтез белка, пептидов
		Хромосомы	ДНК, белок	Хранение кода клетки и всех белков
		Клетка	Органеллы (митохондрии, хромосомы, рибосомы, лизосомы и др.) и их импликации	Деление, генерация потенциалов, действия, продукция гормонов, транспорт кислорода и др.
		Органы	Клетки, межклеточные субстанции в конъюнкции и дизъюнкции	Выполнение механической работы, газообмен, регуляция эндокринных функций и др.
	Биологическое моделирование 1-го порядка — лабораторные животные млекопитающие	Системы органов и тканей организма	Констелляция внутренних органов, их кванорог всеобщности и существования	Стабилизация параметров внутренней среды и межорганных отношений, обеспечение жизнедеятельности организма
		Анализаторные системы	Отделы анализаторов в «автономном режиме»	Анализ и синтез частных и обобщенных признаков в модели образов
		Мозг в системе ЦНС	Анализаторные системы в интегративном и синтезирующем режиме	Управление взаимодействием с внешней и во внутренней среде, мышление, рассудок
		Организм	ЦНС, внутренняя среда, взаимоотношения с внешней средой, органы чувств, конечности	Адаптация к природным экологическим системам
		Человек	Разум, мышление, подсознание, сознание, исследование операций и принятие глобальных решений	Обитание в естественных и созданных экосистемах, проживание и управление в общественных отношениях и социальной сфере

Морфологические исследования некоторых органов этих животных (печень, сердце, половые железы), проведенные в процессе выработки алкогольной мотивации и изучении токсических эффектов этанола, показало, что через 2–3 года после потребления этанола у взрослых животных и их потомства выявляются патологические изменения во внутренних органах, характеризующиеся изменением мембранных систем клеток с преимущественным поражением митохондрий, накоплением в клетках липидных гранул, развитием внутри- и внеклеточного отека, нарушением клеточных взаимодействий, развитием тотального или парциального некроза клеток [453, 454, 455]. Характерной особенностью мини-свиней, потребляющих этанол, является их выраженное ожирение. Вряд ли подобные данные могли бы быть получены на любой другой, а тем более альтернативной модели.

В пользу использования свиньи в качестве экспериментального животного складывается мнение ученых и при изучении лекарственных веществ, Помимо апробации антиалкогольных и антинаркотических препаратов, на мини-свиньях, возможно проводить доклиническое испытание фармакологических препаратов [56], изучать токсичность целого ряда соединений, содержащих ртуть [438], свинец [58], афлатоксины [59], каменноугольные смолы [60] и др. Мини-свинья может быть использована для изучения веществ, загрязняющих воздух и отрицательно влияющих на здоровье животных или человека [433]. Конечно могут быть использованы и другие лабораторные животные, но трудно согласиться с тем, что реальной альтернативой могут стать биомодели второго порядка.

В табл. 3 представлены основные уровни иерархии биомоделирования, их детерминанты или структурные элементы, а также задачи, цели и функции объектов биомоделирования. Отметим, что ни один из этих подходов не претендует на всеобьемлемость, не охватывает все стороны прототипа, в нашем случае, человека. Биомодели *первого порядка* наиболее полно охватывают собственно биологическую сферу человека, не претендуя на социальную составляющую, то есть разум, подсознание, сознание, а также производные этого вида деятельности *homo sapiens*.

Биологические модели *второго порядка* могут с большей или меньшей полнотой отобразить уровни от молекулярного до клеточного (максимально). Модели *третьего порядка* предусматривают построение математических конструкций на основе биомоделей первого, второго порядка или аксиоматическое или теоретическое представление концептуальных систем, требующих в дальнейшем подкрепления и четкого экспериментального обоснования тех или иных медико-биологических процессов.

Многие авторы используют такой аргумент при экстраполяции данных биотестирования биомоделей второго порядка на человека, как высокая чувствительность биотест-объектов к веществам. Однако Г.Н.Красовский считает [387], что результаты определения различий параметров токсичности

веществ для моделей первого и второго порядков заставляют усомниться в истинности утверждения о неизменно высокой чувствительности биотестирования [646]. Если сопоставить эффективные концентрации EC_{50}, или летальные концентрации LC_{50} для биотест-объектов с максимально недействующими концентрациями (МНК) или ПДК веществ по токсикологическому признаку вредности для человека, а затем определить персентили полученных различий чувствительности биотест-объектов и человека к веществам, то оказывается, что 50-й процентиль величин этих различий для светящихся бактерий, рыб гуппи, инфузорий тетрахимена, спермы быка, дафний и т.д., свидетельствует о низкой чувствительности перечисленных альтернативных моделей, по сравнению с человеком [419, 420]. Модели второго порядка часто не реагируют именно на чрезвычайно токсичные и кумулятивные для человека вещества в высоких концентрациях. Не лучшие результаты дает и тестирование токсичности на клеточных культурах и водорослях: например, для культуры клеток HeLa безопасны до 1000 МНК кадмия, водорослей сценедесмус до 1700 МНК бора.

Информативность биотестирования можно было бы повысить, определяя токсичность одновременно на нескольких тест-организмах [310, 313, 416, 428]. Однако, принимая во внимание весьма низкую (по сравнению с человеком) чувствительность почти всех биотест-объектов к подавляющему большинству веществ в экспресс-экспериментах, можно с уверенностью предположить, что использование «батареи» биотестов не решит проблем надежности альтернативного моделирования токсичности веществ для человека, а значит такая биомодель мало соответствует прототипу.

Различия в уровнях реагирования моделей первого порядка — лабораторных животных и альтернативных им моделей — биотест-объектов к индивидуальным веществам не позволяют получить адекватные результаты по оценке комбинированного действия суммы этих веществ методами биотестирования. Для абсолютного большинства лекарств и ксенобиотиков прямая экстраполяция данных с биотестов на человека невозможна [125, 565].

Касаясь субмолекулярных, межатомарных и атомарных уровней иерархии, следует, по-видимому, выделить самостоятельный *четвертый уровень* моделирования. Этот вид моделирования не входит в прямую ни в первый, ни во второй уровень. Теоретически его можно описать в терминах третьего математического уровня, но интерпретация результатов требует новой системы координат и понятий. Подробнее мы рассмотрим это в гл. 39.

Таким образом, в медико-биологических и, что наиболее наглядно, в фармакологических и токсикологических исследованиях используются 3 вида моделей. *Биомодели первого порядка* включают лабораторных животных-млекопитающих. *Биомодели второго порядка* включают альтернативные модели (бактерии, вирусы, ферменты, различные одноклеточные организмы, культуры клеток, гидробионты и др.). *Биомодели третьего порядка* — математи-

ческие модели, теоремы, аксиомы, описание процессов и функций в дифференциальных уравнениях, в понятиях теории вероятности и т. д. Все чаще встречаются предложения об использовании моделей четвертого порядка и более высоких порядков для описания взаимодействия неспаренных электронов, квантово-химических, микроволновых процессов, синглетных и триплетных отношений и т.д.

Важнейшим свойством сложных систем, к которым, вне всякого сомнения, относятся биосистемы, является их *структурная и функциональная неоднородность* и многообразие. Они, в свою очередь, связаны *многомерностью*, проявляющейся в большом количестве разнородных параметров, в многообразии связей между однородными и разнородными параметрами, характеризующими работу данной биосистемы. Следующей особенностью биосистем является *динамичность* их взаимодействия со средой. Можно условно выделить оперативную динамичность, которая проявляется в сложноорганизованных реакциях на изменения и воздействия окружающей среды, например, поведение. Существуют также онтогенетическая и филогенетическая динамичность. В этих случаях мы сталкиваемся с динамикой медленных и сверхмедленных систем в структурно-функциональных изменениях биосистем, например, в случае получения инбредных линий лабораторных животных со случайными или заданными свойствами. Достижение высокого уровня, качества и соответствия экстраполяции в отношении человека должно строится на моделях различных порядков и использовании инбредных моделей.

Структурная дискретность и функциональная непрерывность

Качественная *неоднородность* биосистем и биомоделей проявляется в тех случаях, когда работают подсистемы с различными управляющими химическими, физическими, информационными и другими сигналами. Если в достижении одного и того же результата подсистемы с разными постоянными времени взаимодействуют медленные (биохимические, гормональные) или быстрые (нервная, речевая, мыслительная) подсистемы, то создается *временная* неоднородность биосистем. С этими элементами непосредственно связана иерархичность биосистем, которая проявляется в постепенном усложнении функции на одном уровне иерархии и скачкообразном переходе к качественно другой функции на следующем уровне иерархии. Так иерархичность проявляется: в популяционных сообществах, работе нейронных ансамблей, взаимодействии различных органов и систем организма. Это значительно усложняет процесс биомоделирования.

Структурно-функциональная организованность и стохастичность определяют высокую устойчивость биологического вида, его формы, оптимальное взаимодействие с внешней средой и, в конечном итоге, в способности

биосистемы с помощью различных структурных реализаций добиваться однотипного функционального результата.

Биосистемам присуще свойство нестационарности, проявляющееся в изменении во времени распределения реакций на один и тот же набор сигналов внешней среды или смежных иерархических уровней. В то же время сложность анализа биосистем определяется присутствием в них двух, казалось бы, взаимоисключающих свойств, а именно *структурная дискретность и функциональная непрерывность*.

В табл. 4 даны сравнительные морфофизиологические показатели человека и грызунов-биомоделей. Из нее можно извлечь достаточно полную информацию об интересующих показателях, но эта таблица является и хорошей иллюстрацией структурной дискретности основных параметров прототипа и биомоделей.

Таблица 4

Основные сравнительные физиологические показатели человека и лабораторных животных – грызунов (в третьей сверху строке даны значения ректальной температуры, у человека температура кожных покровов от 36,6 ^{O} С и ниже)

Показатель	Человек	Кролик	Морская свинка	Крыса	Мышь	Хомяк
Масса тела, кг	70	4,5	1,25	0,3	0,05	0,122
Площадь поверхности тела, см^2	18 000	3700	1500	455	152,5	366
Температура тела, ^{O}С	37,2	38,5-39,5	37-39	37-38	38,5-39,3	37,5-38,5
Пульс, уд./мин	60-70	150-300	300	300-500	310-840	280-412
Частота дыхательных движений	20	20-50	100-150	85	200	33-127
Продолжительность жизни, лет	75	5-7	4-8	2-3	2	2-3
Масса внутренних органов (в процентах от массы тела)						
Головной мозг	1,9	0,4-0,66	0,23	0,87	0,54	0,71
Печень	2,14-2,43	4-4,5	1,5	2,17	2,26	4,64
Сердце	0,36-9,47	0,247	0,18	0,34	0,2	0,44
Почки	0,4-0,57	0,6-9,7	0,3	0,23	0,54	0,84
Легкие	0,53	0,33-0,38	0,3	0,45	0,54	1,31
Поджелудочная железа		0,1-0,14	0,1	0,16	0,3	0,38
Селезенка	0,21-0,28	0,05	0,03	0,45	0,38	0,19

В табл. 5 даны параметры биохимических показателей крови человека и животных. Как и в табл. 4, они отображают, казалось бы, точечное значение, но на самом деле в этих показателях отсутствует четвертая составляющая, то есть динамика по времени. В реальной ситуации эти показатели чрезвычайно динамичны и выражают функциональную непрерывность про-

цессов возникновения, развития и гибели форменных элементов крови и исключительную подвижность изменений гемоглобина, глюкозы, креатинина и т.д. Иными словами, в указанных двух таблицах прослеживаются аспекты неоднородности параметров биомоделей в их *структурной консервативности*, *дискретности* и *лабильности функциональной непрерывности*.

Таблица 5

Основные сравнительные параметры крови человека и лабораторных животных-грызунов

Показатель	Человек	Кролик	Морская свинка	Крыса	Мышь	Хомяк
Гемоглобин, г/дл	11,5-14,5 (ж) 13,2-16,4 (м)	10-15	11-15	14,8	12-14,9	16
Гематокрит, %	36-42 (ж) 40-48 (м)	35-45	40-50	40-50	42-44	40-50
Эритроциты, млн/мм^3	3,7-4,7 (ж) 4-5,1 (м)	4-7	4,5-7	7,2-9,6	8,7-10,5	7,5
Лейкоциты, тыс./мм^3	4-8,8	8-10	5-12	8-14	5,1-11,6	7,6
Лимфоциты, %	19-37	40-70	45-80	65-77	63-75	75
Моноциты, %	3-11	5-9	8-12	0-4	0,7-2,6	3
Нейтрофилы, %	48-78	38-54	20-40,4	13-30	6,7-37,2	30
Эозинофилы, %	0,5-5	0,5-3,5	1-5	0-1	0,9-3,8	1
Базофилы, %	0-1	3-6	1-2	0	0-1,5	1
Билирубин, мг/дл	0,5-1,2	0,3	0,24-0,3	0,42	0,18-0,54	0,5
Глюкоза, мг/дл	60-100	130	50-120	50-115	108-192	120
Креатинин, мг/дл	0,5-1,5	1,6	0,4-0,7	0,43	0,5	0,5-0,6
Тромбоциты, тыс./мм^3	180-320	126-300 до 1 млн	54-100	430- до 1 млн	100-400	336-587

Экспериментатор, работая с точечными параметрами, должен четко определять для себя к какому объекту или процессу относятся значения дискретности, ибо именно это и определяет важнейшие свойства живой материи — различие биосистем и вариабельность количественных параметров в пределах одной и той же дискретности. В этом случае, нельзя не согласиться с определением Уолтера Р. Эшби, который считает, что сложность системы характеризуется ее *разнообразием*, т.е. количеством состояний, которое может принимать система. Число состояний сложной системы может быть чрезвычайно велико. Поэтому для количественной оценки сложности системы используют не само число ее состояний, а логарифм этого числа. Таким образом, если число состояний равно *n,* то сложность системы определяется формулой

$$Ұ_m = \log n . \qquad (20)$$

Такое обозначение сложности удобно еще и тем, что позволяет связать ее с организацией системы. Однако оценка сложности относительно числа со-

стояний системы не показывает, в каком из возможных состояний, система находится и в какое она перейдет в следующий момент времени.

В соответствии с достаточно условным делением биосистем на детерминированные и вероятностные можно различать математические модели этих систем. Деление математических моделей по свойствам биосистем требует использования специализированных математических методов.

Для описания *детерминированных биосистем* используются алгебраические методы, которые применяются для аппроксимации экспериментальных результатов, а также факторный и регрессионный анализы. С помощью алгебраических методов можно решить задачу построения только функциональных моделей биосистем. Дифференциальные и интегральные уравнения используются при математическом моделировании динамики биосистем, а также для функциональных и структурно-функциональных моделей. Применение этих методов создает принципиальную трудность при идентификации параметров модели по экспериментальным результатам. Методы *теории управления* позволяют построить более оптимизированные математические модели, приближающиеся к теории биосистем.

Описание *вероятностных биосистем* можно провести с помощью теории вероятностей, которая позволяет организовать экспериментальный материал, соотнести элементы детерминированности и вероятности в работе изучаемой биосистемы. Использование теории информации позволяет оценить компоненты детерминизма и индетерминизма биосистем и построить математические модели взаимодействия биосистем между собой и с окружающей средой. На основе *теорий автоматов* и *распознавания образов* возможно построение математических моделей адаптации биосистем, решения ими задач классификации и приспособления к изменяющейся окружающей среде.

Для выбора класса модели необходимо квалифицированное планирование, статистическая обработка данных эксперимента, определение степени сложности и организации системы, входных и выходных переменных. Об этом будет сказано в дальнейшем изложении. В зависимости от уровня организации объекта выбирается класс математической модели: линейная, нелинейная, детерминированная, вероятностная. В выбранном классе определяется вид модели. Для перехода от класса модели к ее прототипу может использоваться математический аппарат нелинейных моделей: полиномиальные, нелинейные дифференциальные уравнения и т. п.

Для определения параметров модели используются данные опытов. Критерием наилучших значений параметров модели может быть минимум средней квадратичной ошибки или минимум интеграла от квадрата ошибки. Для определения параметров модели, удовлетворяющих данному критерию, составляется и решается система уравнений, получаемая из частных производных подинтегральной функции критерия по параметрам модели, или осуществляется процедура спуска в пространстве параметров модели.

В настоящее время имеются готовые пакеты компьютерных программ, позволяющих врачу и биологу, даже без знания математических основ моделирования, рассчитать и построить корректную математическую модель для каждого интересующего исследователя случая.

Энтропия и необратимость жизни

При *неопределенности* или *энтропии* дискретных величин p обозначим общее число состояний величиной n.

Чтобы установить, в каком из состояний система находится, и в какое состояние она перейдет в следующие моменты времени, необходимо наблюдать за системой длительное время. Пусть, находясь в одном из структурных состояний, система принимает любое из n функциональных состояний. Если достаточно долго наблюдать систему, то по частоте появления функциональных состояний можно приближенно судить о вероятностях ее пребывания в этих состояниях. Обозначим их через p_i. Для общей оценки системы по вероятностям К.Э.Шеннон ввел эвристическое понятие неопределенности, или энтропии [см. формулы (16)–(19) и обозначения к ним].

Пусть измерены относительные частоты (при большом числе наблюдений стремящиеся к вероятностям) для определения функциональных состояний системы.

При этом выполняется соотношение

$$\sum_{i=1}^{n} p_i = 1 . \tag{21}$$

Под неопределенностью или энтропией Ұ дискретных величин p_i понимают следующее соотношение

$$Ұ = -\sum_{i=1}^{n} p_i \log p_i . \tag{22}$$

Если, например, система все чаще находится в 1-м состоянии, то вероятность p стремится к единице. В предельном случае, когда $p_i = 1$, энтропия равна нулю и система становится *детерминированной*. Если система безразлична к своим состояниям, то вероятности равны друг другу, а неопределенность, вычисленная по формулам типа (22), приобретает максимальное значение. Таким образом, неопределенность системы лежит в пределах

$$0 \le Ұ \le Ұ_m . \tag{23}$$

Неопределенность системы характеризует ее *хаотичность*. Система может считаться полностью дезорганизованной, если в любой момент она с равной вероятностью может перейти в любое состояние. В этом случае система обладает максимальной неопределенностью, которая совпадает с мерой сложности системы. Если система предпочитает одни состояния дру-

гим, то закон равных вероятностей нарушается, а неопределенность системы уменьшается, т. е. $¥ < ¥_m$. В этом случае система может принимать то же число состояний. Уменьшение неопределенности можно связать с увеличением организации системы. Таким образом, организация системы есть реализованная в системе неопределенность:

$$О = ¥_m - ¥ \ , \tag{24}$$

где О — абсолютная организация системы; $¥_m$ — максимальная неопределенность системы; $¥$ — текущая неопределенность системы.

Если процесс уменьшения текущей неопределенности достигает предела, то у этого процесса будет нулевое значение текущей неопределенности. В системе будет реализована вся возможная неопределенность, и система станет детерминированной, то есть перейдет в свою противоположность

$$О = ¥_m \ . \tag{25}$$

Детерминированные системы можно сравнивать по величине реализованной в них максимальной неопределенности или логарифму числа возможных состояний.

На основании введенного К. Шенноном понятия избыточности можно оценивать организацию системы следующей мерой:

$$R = 1 - \frac{¥}{¥_m} \ . \tag{26}$$

Мера R характеризует величину относительной организации системы и лежит в пределах

$$0 \le R \le 1. \tag{27}$$

Для детерминированной системы относительная организация равна единице, а для полностью дезорганизованной — нулю.

У. Эшби, говоря о взаимодействии системы со средой, подчеркивал, что «только разнообразие может уничтожить разнообразие». Иными словами, *для того чтобы биосистема успешно функционировала в среде, сложность и организация ее должны быть адекватными сложности и организации среды.* Условно этот принцип можно выразить следующим образом:

$$\left. \begin{array}{l} ¥_m^s \approx ¥_m^e \\ R_s \approx R_e \end{array} \right\} , \tag{28}$$

где индекс e означает принадлежность к среде, а s — к системе

$$\left. \begin{array}{l} ¥_m^s(\tau) \approx ¥_m^e(\tau) \\ R_s(\tau) \approx R_e(\tau) \end{array} \right\} . \tag{29}$$

Из соотношений (28) и (29) следует, что разница между показателями сложности и организации биосистемы и среды служит для биосистемы входным сигналом, заставляющим ее уменьшать исходное расхождение (рассогласование) между этими параметрами. Запишем разность, соответствующую ошибке рассогласования между системой и средой по этим показателям, используя для общности некоторые коэффициенты пропорциональности:

$$\check{S}_{Ұ}(\tau) = Ұ_m^e(\tau - k_H Ұ_m^s(\tau)\,, \tag{30}$$

$$\left.\begin{aligned} \check{S}_r(\tau) &= R_e(\tau) - k_r R_s(\tau) \\ \check{S}_0(\tau) &= O_e(\tau) - k_0 O_s(\tau) \end{aligned}\right\}. \tag{31}$$

Будем считать, что в замкнутом комплексе *биосистема — среда ошибки* рассогласования являются управляющими сигналами, заставляющими нервную систему так перестраивать поведение организма, чтобы уменьшить расхождения между биосистемой и средой по показателям сложность и организация. В этом случае условия, вытекающие из принципа адекватности, принимают вид:

$$\frac{d\check{S}_{Ұ}}{dt}\left|\leq 0\right| \;. \tag{32}$$

Если в некоторый момент времени между биосистемой и средой установилось соответствие, и только после этого, начинают изменяться сложность и организация среды, то для выполнения принципа адекватности достаточно пропорциональности следующих величин:

$$\frac{d\check{S}_r}{dt} \leq 0 \qquad \frac{d\check{S}_0}{dt} \leq 0 \;. \tag{33}$$

В случае статической адекватности комплекс биосистема–среда аналогичен системе стабилизации с обратной связью, а в случае динамической адекватности — следующей системе:

$$\left.\begin{aligned} k_{Ұ} \; &\left|\frac{dҰ_m^s}{dt}\right| = \left|\frac{dҰ_m^e}{}\right| \\ k_r \; &\left|\frac{dR_s}{dt}\right| = \left|\frac{dR_e}{dt}\right| \\ k_o \; &\left|\frac{dO_s}{dt}\right| = \left|\frac{dO_e}{dt}\right| \end{aligned}\right\}. \tag{34}$$

С точки зрения традиционной физики, термодинамики и соответствующего им математического аппарата, как это не покажется странным, невозможно провести четкую границу между различными биологическими формами жизни и неживой природой. Поскольку, как мы уже подчеркивали, абсолютно изолированных систем в природе нет, многие авторы пытаются провести эту грань через понятия антиизоморфности и энтропии. Некоторые полагают, что живые организмы существуют в системе поглощения отрицательной энтропии или негэнтропии. Этому понятию соответствует приток свободной энергии, необходимой для компенсации её расходования в процессе жизнедеятельности. В то же время любая форма жизни поддерживается *неравновесными состояниями*. Чем ближе организм к состоянию равновесия, тем скорее наступает его гибель [см. формулы (23)–(30) и их описание].

Существуют представления о том, что в процессе роста развития и строения организмов наблюдаются процессы снижения «продукции» энтропии [302]. Эти исследования основывались на оценке производства энтропии, измеряемой по скорости дыхания и теплопродукции. На рис. 2 показано, что в оогенезе формируются механизмы производства энтропии и от рождения через развитие и динамические процессы жизни они постепенно угасают [формула (34)].

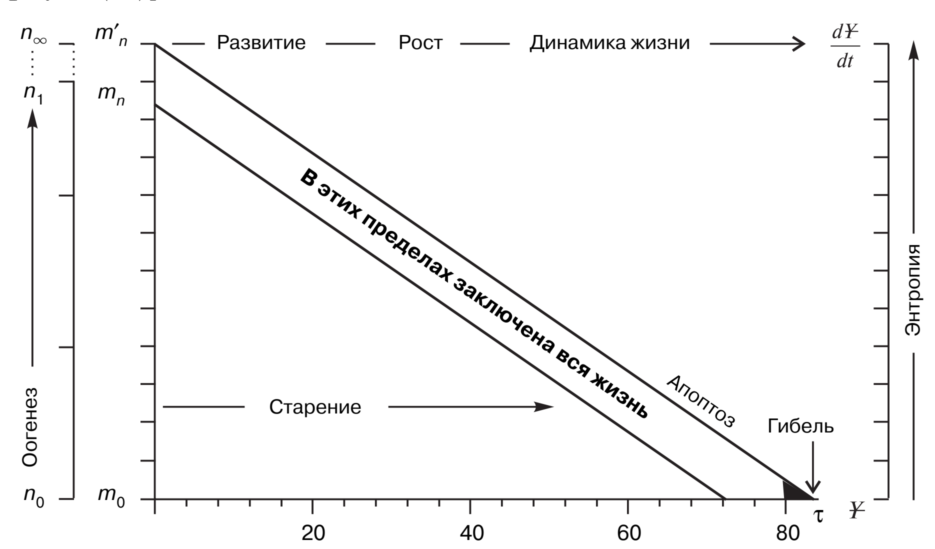


Рис. 2 Необратимость жизни связана со снижением продукции энтропии

Частичное обновление живых систем возможно до определенной степени за счет ауторепаративных процессов, а полное их обновление осуществляется исключительно за счет репродуктивной функции. Уже в самом рождении организма заложены процессы накопления генетических ошибок и метаболических нарушений, а явления энтропии и негэнтропии четко характеризуют эти процессы и объясняют суть *необратимости жизни*. Мы вер-

немся к этой концепции в гл. 35, когда будем рассматривать понятия физиологического времени.

Резюмируя изложенные в этой главе представления, следует подчеркнуть, что общий принцип построения модели включает в себя три основных составляющих. *Во-первых*, обработку информации, полученной в ходе эксперимента, с выбором адекватного математического аппарата исследования. *Во-вторых*, определяется детерминированность или вероятностность типа биосистемы. *В-третьих*, избирается оптимальный математический аппарат для детерминированной или вероятностной модели и осуществляется ее построение.

Эту краткую интродукцию к рассмотрению основных принципов биомоделирования в биосистемах различного уровня сложности оправдано дополнить небольшим примером. Поскольку в дальнейшем изложении нам понадобятся конкретные примеры, возьмём один случай, а именно регуляцию сахара в организме мини-свиней с участием различных органов и систем. Мы прибегнем к несложному математическому описанию процесса, полагая что на данный момент у нас отсутствует должная полнота информации обо всех сторонах регуляции оборота глюкозы, а главное – мы крайне мало знаем о различных элементных составляющих анализируемой биосистемы.

Начнем с простейшего примера описания транспортирования и разноса инсулина, независимо от того, каким путем он туда попал. Это может быть определенная доза в виде инъекции или кванты эндогенного инсулина, вброшенного в кровь из β-клеток островков Лангерганса. При таких допущениях мы можем считать, что скорость изменения содержания инсулина в плазме крови организма пропорциональна скорости разноса инсулина кровеносной системой и тем меньше, чем большего значения достигло текущее содержание инсулина:

$$\frac{di_1}{dt} + b_6 i_1 = \begin{cases} I^{(1)}, 0 < t \le \tau_i \\ 0, \qquad t > \tau_i \end{cases}, \tag{35}$$

где $I^{(1)}$ — скорость разноса инсулина кровотоком; τ_i — время, в течение которого будет израсходована доза инсулина; b_6— коэффициент пропорциональности.

Для определения параметров уравнений динамики системы сахара крови использовались экспериментальные результаты исследования гликемических кривых при действии на систему глюкозы и инсулина в норме. Изучение динамических кривых сахара крови мини-свиней позволили получить достаточный статистический материал для определения коэффициентов динамики. Задача определения коэффициентов является задачей наилучшего сглаживания решениями полученных дифференциальных уравнений экспериментальных кривых.

Учитывая инерционность работы органов и процесса распределения в них сахара крови, а также резкие колебания его уровня вследствие быстроты движения крови, можно пренебречь как ничтожно малой величиной его смешиванием в сосудистом русле. Тогда простое суммирование описывает работу общей системы управления уровнем сахара крови, включая и объект управления:

$$\exists y = Y \in (y_h + y_2 + y_3 + \ldots + y_n), \quad (36)$$

где: y_h – норма, y_2, ..., y_n – концентрация сахара в сосудах, органах, тканях и регулирующих системах (адреналовая, ЦНС и т.д.), которые обеспечивают поддержание стабильного уровня сахара в организме.

Мы рассмотрели в качестве примера обоснование и процедуру синтеза структурно-функциональной математической модели системы регуляции уровня сахара крови, в которой взаимодействуют различные органы. Подчеркнем еще раз, что такой метод моделирования оправдан в условиях, когда отсутствует достоверная информация о промежуточных координатах системы. В дальнейшем изложении, при рассмотрении функций и биомоделей на уровне печени, поджелудочной железы и других органов, мы вернемся к этому примеру и продолжим описание модели в математических терминах.

Формальная аксиоматика в биомоделировании

Любая наука изучает некие общности объектов и присущие им свойства и отклонения. Технологическими и инструментальными основами для этого являются математический аппарат, информатика и ЭВМ-математика. Существует конкретная аксиоматика, идущая от Евклида, в которой исходные аксиомы и понятия имеют единственную систему содержательности исследуемых объектов.

Методологические основы современных математических структур, начало которым положили Д.Гильберт, А.Н.Колмогоров и Н. Бурбаки, определяют не саму математику, а только *объекты, которые она исследует*. Это направление, получившее название *формализованной аксиоматики*, возникло на основе аксиоматики Евклида, но отличается точным знанием *правил вывода*, использованием *языка символов* и *формул*, заменой содержательных рассуждений преобразованиями *формул* и *счислений*.

В изначале любой науки и теории находится *логика*, уходящая вглубь тысячелетий. Аристотель отбросил лукавые схемы рассуждений и создал систему силлогизмов, т. е. правил выводов. Через два тысячелетия Г. Лейбниц ввел в логику математическую символику, а в XIX веке Дж. Буль реализовал ее в том виде, в котором она существует во всех алгоритмах и программах современных компьютеров.

Здесь и далее мы используем аппарат *математической логики*, поскольку ее объектами являются *дискретные конечные системы*, к которым относятся и биологические, а ее задачей — структурно-функциональное и функционально-структурное моделирование таких систем на основе формальной аксиоматики.

Язык математической логики хорошо приспособлен к точному описанию биологических явлений, исключает двусмысленность при построении биологических моделей. Важно, что термины «*логика высказываний*» и «*алгебра высказываний*» являются синонимами. Исчисление высказываний использует символы, обозначающие некоторые логические операции, их смысловые значения и интерпретации:

$\wedge$ — конъюнкция или логическое произведение, когда $p \wedge q$ или *p и q*;
$\vee$ — дизъюнкция или логическая сумма, когда $p \vee q$ или *p* или *q*;
$\forall$ — квантор всеобщности для каждого *x* со свойствами $p_{(x)}$, $\forall_x\, p_{(x)}$;
$\exists$ — квантор существования $\exists_x \in X$, существует элемент *x* множества *X*;
$\neg$ — отрицание, обозначаемое как $\neg p$;
$\Rightarrow$ — импликация или логическое следствие, когда $p \Rightarrow q$, если *p* то *q*;
$\Leftrightarrow$ — эквивалентность, когда $p \Leftrightarrow q$, *p* тогда и только тогда, когда *q*;
A, *B*, *C*, *X* — множества (обозначаются большими буквами);
a, *b*, *c*, *x* — элементы множеств (обозначаются малыми буквами);
$x \in X$ или $x \notin X$ — объект *x* является или не является элементом множества *X*;
$A \subset B$ — множество *A* содержится в множестве *B*, значит *A* является подмножеством *B*.

Следует обратить внимание на возможные значения, которые в процесс логических построений принимает объект моделирования. Если мы имеем дело с объектами, принимающими одно из двух возможных значений (+ или –, *да* или *нет*, *истина* или *ложь*) — это *двузначная логика*. Если объекты принимают значения из множества, включающего более двух элементов, они описываются в системе *многозначной логики* или сводятся к двузначным объектам.

Математическая логика и формальная аксиоматика, включающая в себя три основные типа абстрактных структур (алгебраические структуры, структуры порядка и топологические структуры), составляют математический фундамент биомоделирования.

Биомодели для оценки токсичности

Выбор лабораторных животных–биомоделей для исследований, и особенно оценки воздействия различных факторов физического, химического или биологического генеза, является ключевой проблемой при планировании,

проведении и анализе результатов. В дальнейшем изложении мы будем приводить необходимые материалы для исследователей, которые хотят найти наилучшие способы и формы организации экспериментов. Мы хотели бы обратить внимание на правильность использования этих таблиц. В колонке «Исследуемое действие вещества» приводятся, можно сказать, классические модели проведения экспериментов, связанных с воздействием фармакологических или иммунотропных средств, химических веществ, воздействия физических факторов. Однако наиболее важными и приемлемыми являются биомодели для исследований, полученные с помощью генетических подходов в создании инбредных, гибридных, конгенных, мутантных и иных линий. Экспериментатор должен руководствоваться собственными целями и задачами при выборе той или иной экспериментальной или биомодели.

В следующих колонках указывается вид, линия или порода, пол, приемлемые вес и возраст животных.

Таблица 6

Генетически обусловленные и экспериментальные биомодели для оценки острой и хронической токсичности фармакологических веществ, общетоксического действия ксенобиотиков, специальных средств защиты и радиопротекторов

Исследуемое действие вещества	Лабораторное животное	Линия или порода животного	Пол животного	Вес животного	Возраст животного
Биомодели для оценки общетоксического действия веществ					
Биомодель хлороформного поражения (в минимальных дозах) почек с летальным исходом	Мыши	Линии A/WySnKl CBA/CaLac CBA/LacY DBA/2JY	B C B C B C B C	30-40 г « « «	3-10 мес. « « «
Биомодель озоновой интоксикации (LD_{100} 34-36 ppm/ч)	Мыши Мыши	A/WySnKL BALB/cJLac	B C B C	30-40 г «	3-10 мес. «
Биомодель высокой резистентности к токсическому действию хлороформа	Мыши Мыши	C57BL/6J C57L/JY	B C C	30-40 г «	3-10 мес. «
Гиперчувствительная биомодель токсического действия трихлорфторметана и других хлор- и фторсодержащих интоксикантов и ксенобиотиков	Хомячки	Линия: 82...2	B C	120 г	6-18 мес.
Модели для оценки общетоксического действия биологически активных средств и фармпрепаратов	Собаки Мыши Крысы Кролики	«Английский бигль» Гибриды F_1(CBAЧC57B1/6J) Аутбредные и/или линии Wistar Порода «Шиншилла»	B C B C B C B C	до 14 кг до 25 г до 250 г до 2,5 кг	8 мес.-2 года 2-3 мес. 2-3 мес. 4-6 мес.
Модели для оценки острой токсичности БАВ и фармпрепаратов	Мыши Крысы	Гибриды F_1(CBAЧC57B1/6J) Аутбредные и/или линии Wistar	B C B C	18-20 г до 250 г	2-2,5 мес. 2-3 мес.

Продолжение табл. 6

Исследуемое действие вещества	Лабораторное животное	Линия или порода животного	Пол животного	Вес животного	Возраст животного
Модели для оценки хронической токсичности БАВ и фармпрепаратов	Крысы Собаки	Аутбредные и/или линии Wistar «Английский бигл»	С В С	150-200 г до 14 кг	2-3 мес. 8 мес.-2 года
Влияние на ЦНС	Мыши Крысы	Гибриды F_1(CBAЧC57B1/6J) C57BL/6J Аутбредные Линии Wistar	С С С С	18-25 г 17-24 г до 250 г 120-200 г	2-3 мес. 2-3 мес. 2-3 мес. 2-2,5 мес.
Биомодели для исследования антидотов и комплексонов, применяемых для защиты организма от поражающего действия радиоактивных веществ					
Этапы изучения: a. Предварительный отбор препаратов путем введения изотопа однократно при любой аппликации	Крысы Мыши	Аутбредные Аутбредные	С С	180-220 г 18-22 г	2,5-3 мес. 2-2,5 мес.
b. Детальное исследование эффективности	Крысы Собаки	Аутбредные Аутбредные	В С В С	160-250 г 8-12 кг	2-4 мес. 1-7 лет
Определение зависимости доза-эффект	Мыши Крысы	Белые аутбредные Аутбредные	В С В С	40-50 г 300-350 г	3-10 мес. 5-12 мес.
Исследование с введением фиксированной дозы токсиканта (не менее 2 животных обоего пола в группе)	Кошки Собаки	Аутбредные Аутбредные	В С В С	3-5 кг 10-25 кг	1-7 лет 1-7 лет
Оценка антидотной активности при внутримышечном (внутривенном) поступлении токсиканта	Мыши Крысы	Белые аутбредные Белые аутбредные	В С В С	18-22 г 180-220 г	2-2,5 мес. 2,5-3 мес.
Оценка эффективности антидота при пероральном поступлении токсиканта	Мыши Крысы	Белые аутбредные Белые аутбредные	В С В С	18-22 г 180-220 г	2-2,5 мес. 2,5-3 мес.
Оценка эффективности антидота при ингаляционном поступлении токсиканта	Крысы	Белые аутбредные	В С	180-240 г	2,5-3 мес.
Оценка антидотной активности при накожном поступлении токсиканта	Крысы Мыши Морские свинки Кролики	Белые аутбредные Белые аутбредные Аутбредные Порода «Шиншилла» или альбиносы	В С В С В С В С	180-220 г 18-22 г 200-300 г 2,5-3 кг	2,5-3 мес. 2-2,5 мес. 22-27 сут. 6 мес.-3 года
Определение острой токсичности и широты терапевтического действия средств и фармпрепаратов					
a. Исследования на грызунах (введение 4-5 доз однократно, перорально и парентерально	Мыши Крысы	Аутбредные Аутбредные	В С В С	40-50 г 300-350 г	3-10 мес. 5-12 мес.
b. Исследования на негрызунах (введение 2 доз, однократно)	Собаки	Аутбредные	В С	10-25 кг	1-7 лет

Окончание табл. 6

Исследуемое действие вещества	Лабораторное животное	Линия или порода животного	Пол животного	Вес животного	Возраст животного
Изучение фармакокинетики: Исследование зависимости концентрации препарата в плазме крови от времени после его введения	Собаки	Аутбредные	С	15-20 кг	1-7 лет
Изучение общей фармакологической активности, влияния на основные системы жизнеобеспечения организма	Мыши Крысы	Аутбредные Аутбредные	В С В С	40-50 г 300-350 г	3-10 мес. 5-12 мес.
Биомодели для исследования антидотов и радиопротекторов					
Первичный отбор	Мыши	Линии С57В1, СВА	С	18-24 г	2-2,5 мес.
Изучение радиопротекторных свойств	Мыши Крысы Хомячки Собаки Собаки Собаки Обезьяны Мини-свиньи	Аутбредные Аутбредные Аутбредные Аутбредные Аутбредные Аутбредные Аутбредные Аутбредные	С С С С С С С С	40-50 г 300-350 г 8-12 кг 12-18 кг 18-25 кг Ср. вес 20-30 кг	3-10 мес. 5-12 мес. 6-18 мес. 1,5-5 лет 1,5-5 лет 1,5-5 лет Взрослые особи Взрослые особи
Изучение фармакодинамики, безвредности и механизма радиозащитного действия	Мыши Крысы Собаки Обезьяны Мини-свиньи	Аутбредные Аутбредные Аутбредные Аутбредные Аутбредные	С С С С С	40-50 г 300-350 г 10-25 кг Ср. вес 20-30 кг	3-10 мес. 5-12 мес. 1-7 лет Взрослые особи Взрослые особи
Высокочувствительные биомодели для изучения последствий действия проникающей радиации	Мыши	Линии BALB/cLacY DBA/2JY	В С	30-40 г	3-10 мес.
Биомодель чувствительности к облучению рентгеновскими лучами:					
$LD_{50:30}$ менее 650	Мыши	Линии BALB/cJ A/J, RF/J, SWR/J, C57BL/6J, AHeJ	В С	30-40 г	3-4 мес.
$LD_{50:30}$ более 650	Мыши	CBA/J, C3HeB/J, SJL/J, C57BR/J, 129/J	В С	30-40 г	3-4 мес.

В этой и последующих аналогичных таблицах мы используем следующие понятия. Под *биомделью,* как правило, подразумевается животное с врожденными, генетически предопределенными изменениями, в достаточной степени близкими к таковым проявлениям при патологии у человека. Термин *модель* подразумевает создание того или иного состояния с помощью ксенобиотиков, лекарств или физических воздействий.